

BEWEGEN EN ARTROSE

S.M.A. Bierma-Zeinstra^{1,2} & J. Runhaar¹

1. Afdeling Huisartsgeneeskunde

2. Afdeling orthopedie

Erasmus MC – Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Aantal woorden: 2708

Correspondentie:

Sita M.A. Bierma-Zeinstra,

Bijzonder hoogleraar in artrose en gerelateerde aandoeningen,

Afdeling Huisartsgeneeskunde,

Afdeling Orthopaedie,

Erasmus MC – Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Kamer GK 1053

Postbus 2040

3000 CA Rotterdam

email: s.bierma-zeinstra@erasmusmc.nl

tel: +31 (0)10 70 43 633

fax: +31 (0)10 70 44 766

Samenvatting

In dit overzichtsartikel wordt zowel de gunstige als ongunstige associatie tussen artrose en fysieke activiteit, alsmede mogelijke achterliggende mechanismen, besproken. Het blijkt dat bewegen, vanuit diverse oogpunten, gunstige effecten heeft op de gewrichten en dat slechts extreme belastingen, zoals in elitesport of bij fysiek zwaar werk, en door sport opgelopen gewrichtsletsels het risico op het ontstaan van artrose duidelijk verhogen. Ook bij een reeds door artrose aangedaan gewricht is bewegen gunstig gebleken.

Inleiding

Een pijnlijke en een fysiek beperkende artrose kan gezien worden als een uiteindelijk mislukt reparatieproces van het gewricht. Niet alleen het kraakbeen vertoont defecten, maar ook het onderliggende bot, het kapsel, de ligamenten en de spieren van het gewricht zijn bij dit proces betrokken. Artrose kan in elk synoviaal gewricht voorkomen, maar de symptomatische artrose komt het meeste voor in de knie, hand en heup.

Hoewel artrose wordt gezien als een multifactoriële aandoening kan men grofweg stellen dat het gaat om abnormale belasting van een normaal gewricht of een normale belasting van een abnormaal gewricht ⁽¹⁾.

Er is vooralsnog geen therapie voorhanden die dit proces ten goede kan keren. Daarom zijn we aangewezen op symptomatische behandeling en oefentherapie is hiervan een belangrijk onderdeel ⁽²⁾. Identificatie van risicofactoren van artrose als aangrijpingspunt voor preventie is al decennia lang een onderwerp voor onderzoek. De rol van fysieke activiteit speelt hierbij een ingewikkelde rol. Terwijl aan de ene kant excessieve belasting van het gewricht schade kan berokkenen, is een intermitterende belasting van het gewricht en een optimale spierkracht juist beschermend. De grenzen hierbij zijn moeilijk te definiëren.

Overbelasting als risicofactor voor artrose

Bepaalde vormen van overbelasting door werk en sport zijn in diverse systematische reviews onderzocht op hun relatie met het ontstaan van artrose. Voor diverse vormen van overbelasting is er

bewijskracht dat deze een rol kunnen spelen in het ontstaan van artrose.

- Sport

Een systematische review van 22 studies naar de invloed van sport op het ontstaan van artrose van de heup liet zien dat de meeste studies een positieve associatie vertoonden tussen sport activiteiten en het ontstaan van heup artrose met een odds ratio van ongeveer 2 ⁽³⁾. In de studies van hoge kwaliteit (6 studies) was de associatie wat sterker. Tevens was er een duidelijke dosis-respons relatie; meer intensief sporten of sporten op elite niveau gaf hogere risico's. Van de specifieke sporten liet het lange afstand lopen de meest duidelijke, weliswaar zwakke, associatie zien. Voor atletiek, voetbal en ballet zijn deze relaties vooralsnog minder duidelijk ⁽³⁾.

Voor knieartrose is het bestuderen van de associatie met overbelasting door sport complexer omdat eventueel knieletsel ontstaan door sport ook een sterke risicofactor is, en niet altijd is geregistreerd binnen dergelijke studies. Over het algemeen wijzen de studies op een zelfde trend als bij de heup, met bijvoorbeeld meer patellofemorale artrose bij lange afstand lopers en gewichtheffers, en meer tibiofemorale artrose bij tennisspelers en voetballers ^(4,5).

Dierexperimenteel onderzoek liet zien dat vooral herhaalde bewegingen met een hoge "impact load" en rotationele krachten in een gezond gewricht artrose kunnen initiëren, maar dat in een gezond gewricht een matige belasting op het gewricht, zoals bij hardlopen, wel tot een aanpassing van het gewricht leidt, maar nauwelijks tot artrose. In een abnormaal gewricht, bijvoorbeeld een gewricht met laxiteit, een afwijkende stand, een recent trauma, of een verminderde spierkracht kan een dergelijke matige belasting wel artrotische veranderingen initiëren ⁽⁶⁾.

De OASIS groep ⁽⁷⁾ die in een uitgebreid literatuuroverzicht de relatie tussen activiteit en artrose bestudeerde, beargumenteerde dat sporters zich ervan bewust moeten zijn dat overgewicht of een gewrichtstrauma een veel groter risico op artrose vormt (zie sportletsel en overgewicht) dan alleen het doen aan sport, en dat de intensiteit en duur van het beoefenen van sport een rol speelt bij het ontstaan van artrose.

- Werk

Een systematische review van Lieveense en collega's ⁽⁸⁾ naar de invloed van werk op het ontstaan van artrose van de heup omvatte 16 studies, waarvan de meeste studies een positieve associatie tussen zwaar fysiek werk en het ontstaan van heup artrose aangaven, met een odds ratio van rond de 3. Specifieke groepen die naar voren kwamen waren agrariërs en beroepen waarbij veelvuldig zware lasten worden getild (>25 kg).

Systematische reviews die de associatie tussen knie artrose en werk bestudeerden kwamen ook tot de conclusie dat werk waarbij de knie veelvuldig extreem wordt belast een associatie vertoont met het ontstaan van knie artrose. Schouten ⁽⁹⁾ includeerde slechts studies gepubliceerd in 2000 en 2001 en rapporteerde over vier retrospectieve studies; al deze studies gaven een positieve associatie aan tussen knie artrose en diverse vormen van overbelasting van de knie tijdens werk. Maetzel ⁽¹⁰⁾ includeerde negen studies waarvan vier van hoge kwaliteit. Deze studies lieten positieve associaties zien tussen werk met veelvuldig kniebuigen en knie artrose in mannen met odds ratio's tussen de 1.4 en 6; voor vrouwen was deze associatie niet helemaal duidelijk. McMillan ⁽¹¹⁾ onderzocht de relatie tussen mijnwerkers en vergelijkbare beroepen en het ontstaan van knie artrose. Van de 17 studies (waarvan negen niet in de twee eerder genoemde review waren geïnccludeerd) rapporteerden 14 studies een positieve associatie.

De OASIS groep ⁽⁷⁾ concludeerde uit de studies over werk en het ontstaan OA dat het bij een verhoogd risico op knie OA vooral ging om grote krachten op het kniegewricht, om voor het kniegewricht onnatuurlijke houdingen en een blootstelling gedurende vele jaren. Bij de heup zou het vooral gaan om zwaar tillen. Cooper ⁽¹²⁾ gaf aan dat tussen de 5% en 20% van alle symptomatische knie OA is toe te schrijven aan dergelijke overbelasting tijdens werk. Het mechanisme achter deze associaties is waarschijnlijk dat er microtrauma's ontstaan door de herhaalde mechanische stress op de meer kwetsbare gebieden in het gewricht.

- Belasting door sport en werk bij een aanwezige artrose

Over de invloed van belasting door sport en werk bij een bestaande artrose zijn vrijwel geen studies. Het is wel bekend dat een meniscusletsel bij een reeds bestaande artrose tot een snelle progressie kan leiden ⁽¹³⁾. The OASIS groep ⁽⁷⁾ concludeerde dat de patiënt met artrose actief kan blijven in de recreatieve sport zolang de pijn hierdoor niet verergerd. Patiënten zouden wel geadviseerd kunnen

worden om sporten die gewrichtstrauma met zich kunnen meebrengen, zoals sommige contactsporten, te verwisselen voor minder traumagevoelige sporten. Zij adviseerden ook dat binnen werksituaties extreme krachten op deze gewrichten, waar mogelijk, vermeden zouden moeten worden.

Sportletsel als risicofactor voor artrose

Vele studies hebben duidelijk gemaakt dat letsels van stabiliserende structuren in de knie, zoals kruisbanden en menisci, een sterk verhoogde kans meebrengen op het krijgen van knie artrose. Wilder⁽¹⁴⁾ en Yoshimura⁽¹⁵⁾ vonden odds ratio's van ongeveer 7 voor een zelfgerapporteerd knieletsel in het verleden. Sutton⁽¹⁶⁾ rapporteerde een odds ratio van 8 voor een zelfgerapporteerd knieletsel, waarvan verreweg de meeste letsels waren opgedaan bij sport. Ook van medisch gedocumenteerde kruisband- en meniscusletsels weten we dat in de eerstvolgende tien tot twintig jaar bij 50% van de gevallen een symptomatische artrose zal ontstaan⁽¹⁷⁾. Studies lieten zien dat na chirurgische ingrepen, zoals meniscectomie of kruisbandreconstructie, dit risico niet was verminderd^(18,19). Met betrekking tot de kruisbandreconstructie meent men dat dit mogelijk gelieerd is aan terugkeer in de sport na een dergelijke constructie en dat de belasting in de knie, ondanks de reconstructie, alsnog te hoog is⁽¹³⁾. Men heeft in de afgelopen jaren herhaaldelijk gezien dat het verhoogde risico op artrose niet afhangt van wel of geen kruisbandreconstructie, maar wel van het tevens hebben ondergaan van een meniscectomie⁽¹⁹⁾. Dat verschillende risico factoren op elkaar inwerken werd duidelijk door een studie die liet zien dat het risico op artrose na een knietrauma wordt vergroot bij een tevens aanwezige interphalangeale handartrose welke we gewoonlijk indicatief vinden voor aanleg voor artrose⁽²⁰⁾.

Oefentherapie als therapie bij artrose

Er is overtuigend bewijs, op grond van gerandomiseerd interventieonderzoek en hierop gebaseerde systematische reviews, dat oefentherapie bij een symptomatische artrose gunstige effecten heeft met betrekking tot pijnvermindering en functieverbetering⁽²⁾. In vrijwel alle richtlijnen voor behandeling van artrose wordt oefentherapie bij artrose geadviseerd⁽²¹⁾. Hoewel de meeste studies oefentherapie bij knieartrose hebben bestudeerd, heeft men kortgeleden ook kunnen aantonen dat oefentherapie bij heupartrose tot pijnvermindering leidt⁽²²⁾. In een systematische review van 32 RCTs over de effecten van oefentherapie liet Fransen⁽²³⁾ zien dat interventies met meer supervisie en meer herhaalsessies

meer effectief waren. Het oefenen thuis, individueel bij een fysiotherapeut, of in een groep was allemaal ongeveer even effectief. Ettinger ⁽²⁴⁾ liet al in 1997 zien dat er een duidelijke dosis-respons relatie is tussen de mate van oefenen en de effectiviteit. De effectiviteit van oefentherapie ebt gewoonlijk weer weg na het beëindigen van een dergelijke therapie. Pisters ⁽²⁵⁾ liet zien dat de lange-termijn effectiviteit van de oefentherapie verbeterd kan worden door het aanbrengen van zogenaamde “booster”sessies, waarin de patiënt na een ruime tussenperiode weer wordt teruggevraagd bij de zorgverlener en de oefeningen en het belang ervan weer worden besproken.

- Type oefentherapie

Bij de behandeling van artrose is er over het algemeen sprake van twee verschillende typen oefentherapie: een lokale oefentherapie die zich vooral richt op het lokaal spierverssterken en de coördinatie van de spieren rondom het betreffende gewricht, eventueel in combinatie met lokale mobiliteitsoefeningen, en een algemene oefentherapie waarbij het vooral gaat om de aerobe inspanning, zoals lopen en fietsen. Hoewel er geen studies zijn die deze beide vormen onderling direct hebben vergeleken, lijken beide vormen ongeveer even effectief ⁽²⁶⁾. Spierversterkende training lijkt effectiever op de korte termijn voor pijn vermindering, en aerobe training effectiever voor functionele uitkomsten op langere termijn. Daarom wordt geadviseerd om het te combineren ⁽²⁷⁾. Er zijn echter geen studies die het additieve effect van de combinatie van de beide vormen van oefentherapie ten opzichte van enkel één vorm van therapie hebben onderzocht. Een gerandomiseerde studie die oefentherapie vergeleek met een gedragsmatig “graded activity” programma met het doel om meer te gaan bewegen, liet een zelfde effectiviteit zien ⁽²⁸⁾.

- Pijnvermindering door oefentherapie

Dat personen met artrose een betere functie krijgen door spierversterkende oefeningen, eventueel gecombineerd met mobiliserende oefeningen, ligt gevoelsmatig voor de hand. Deze oefentherapie geeft echter minstens net zo duidelijke effecten op pijnvermindering. Of neurogene mechanismen verantwoordelijk zijn voor lokale pijnvermindering door bijvoorbeeld stimulatie van mechanoreceptoren is niet geheel duidelijk. Pedersen ⁽²⁹⁾ liet echter zien dat de spier ook een endocrien orgaan is: het produceert bij activiteit hormonen (myokine IL-6) die lokaal een anti-inflammatoir

effect hebben. Mechanisch zijn ook diverse verklarende mechanismen mogelijk. Hoewel we weten dat kraakbeen zelf geen pijnreceptoren bevat, heeft het subchondrale bot, waarin de belastingen moeten worden opgevangen, dat zeker wel. Het adductiemoment in de knie wordt veelal gezien als een ongunstige kracht op het grote mediale compartiment van de knie die mogelijk het artroseproces kan initiëren en in ieder geval kan verergeren ^(30,31) Shelburne en anderen ⁽³²⁾ lieten zien dat vooral de m. quadricpes en de m. gastrocnemius een belangrijke rol spelen bij neutraliseren van dit adductiemoment in de knie; de compressiekrachten op het mediale compartiment verminderen en worden gunstiger over de gewrichtsoppervlakken verspreid en er is minder trekkracht aan de ligamenten en kapsel. Mikeski ⁽³³⁾ liet zien dat bij vrouwen met knie artrose, die door oefentherapie meer spierkracht ontwikkelden, minder grote compressiekrachten in de knie ontstonden tijdens de standfase bij het lopen. Voor het feit dat aerobe training een gunstig effect heeft op pijn bij artrose zijn ook diverse achterliggende theorieën. Ten eerste zou aerobe training een centrale damping van pijn kunnen hebben en een gunstig effect hebben op depressieve klachten ⁽²⁶⁾, wetende dat ongeveer 20-30% van de patiënten met artrose dergelijk depressieve klachten heeft ⁽³⁴⁾. Ten tweede lieten James en collega's ⁽³⁵⁾ zien dat aerobe training een betere doorbloeding geeft van de synoviale membraan. De structuren die het meest duidelijk in verband zijn gebracht zijn met het ontstaan en in stand houden van pijn bij artrose zijn het subchondrale bot (bot oedeem) en de synoviale membraan (synovitis) ⁽³⁶⁾. Een combinatie van aerobe oefentherapie en een dieet heeft bij personen met overgewicht gunstige effecten laten zien ten aanzien van pijnvermindering ⁽³⁷⁾; beide componenten alleen lieten deze effecten niet zien. Naast de mogelijk positieve effecten van oefentherapie, heeft het verliezen van gewicht ook invloed op het gewricht. Tijdens lopen resulteert elke kilogram minder aan lichaamsgewicht in een afname van de compressiekracht met 4 kilogram ⁽³⁸⁾. Een relatief geringe afname van overgewicht zal dus aanzienlijk minder compressiekracht geven in het kniegewricht. Daarnaast is bekend dat vetweefsel ontstekingsmediatoren uitscheidt die het gewrichtskraakbeen en synovium van gewrichten negatief kunnen beïnvloeden ⁽³⁹⁾.

- Compliance

Compliance aan oefentherapie is essentieel om effect te kunnen hebben van oefentherapie, maar is moeilijk te bewerkstelligen. In diverse studies is nagegaan hoe deze compliance kan worden

bevorderd. McCarthy⁽⁴⁰⁾ rapporteerde dat groepssessies toegevoegd aan thuisoefenen een betere compliance gaf aan het thuisoefenen. Damush⁽⁴¹⁾ zag hetzelfde voor een regelmatig contact met de therapeut toegevoegd aan thuisoefenen. Campbell⁽⁴²⁾ identificeerde diverse factoren die samenhangen met betere compliance, zoals sociale ondersteuning, met een partner oefenen, positieve verwachtingen, bekende oefeningen, in groepsverband oefenen, en ernstigere klachten. Rejeski⁽⁴³⁾ zag dat wanneer bewegen al een gewoonte was voor de patiënt, er een betere compliance aan de oefentherapie was.

Bewegen als preventie van artrose?

In epidemiologisch onderzoek leidt matige belasting niet tot een verhoogd risico op artrose in de gewichtdragende gewrichten⁽⁷⁾. Belasting van het gewrichtskraakbeen is noodzakelijk; wanneer normale krachten op gewrichtvlakken ontbreken, zoals bij ruggenmergletsel, atrofieert het kraakbeen⁽⁴⁴⁾. Voor gezond kraakbeen geldt zelfs dat een hogere belasting tot dikker kraakbeen leidt⁽⁴⁵⁾. Uit dierexperimentele studies weten we dat gewichtsdragende activiteiten beschermen tegen het ontstaan van artrose⁽⁴⁶⁾.

De directe relatie tussen fysieke activiteit en de preventie van artrose bij mensen is nog nooit onderzocht. Ten aanzien van het gunstige effect van verhoogde spierkracht ter preventie van artrose zijn er tegenstrijdige resultaten. In de studie van Hootman⁽⁴⁷⁾ bleken zowel mannen als vrouwen met een gemiddelde tot hoge quadriceps kracht een verminderd risico te hebben op het ontstaan van symptomatische artrose in de knie of heup; een latere studie kon dit echter niet bevestigen⁽⁴⁸⁾. Wel gaat men ervan uit dat een goede spierkracht en coördinatie nodig zijn voor een gunstige verdeling van de krachten over het gewricht⁽³²⁾.

Ook via een afname in lichaamsgewicht zou fysieke activiteit een preventief effect kunnen hebben op het ontstaan van artrose. Wereldwijd laten studies zien dat overgewicht een risicofactor is voor het krijgen van artrose; voor knieartrose is dit veel duidelijker dan voor heupartrose⁽⁴⁹⁾. Een combinatie van verhoogde belasting en een ongunstige bewegingsuitvoering bij mensen met overgewicht lijkt hieraan ten grondslag te liggen⁽⁵⁰⁾. Overgewicht geeft echter ook een verhoogd risico op handartrose⁽⁵¹⁾ en maakt daarmee ook de systemische invloed van overgewicht op artrose duidelijk; waarschijnlijk door de door vetweefsel uitgescheiden ontstekingsmediatoren⁽⁵²⁾. Hiermee staat niet direct vast dat een afname in lichaamsgewicht bij mensen met overgewicht zal leiden tot een lagere incidentie van

artrose; dergelijke interventiestudies lopen momenteel. Dat spieractiviteit langer dan 30 minuten leidt tot lokale uitscheiding van anti-inflammatoire stoffen ⁽²⁹⁾ geeft wel aan dat fysieke activiteit voor mensen met overgewicht wel een preventieve werking zou kunnen hebben. Bovendien blijkt uit berekeningen uit de Framingham OA Study wel dat als vrouwen met overgewicht 5 kg zouden afvallen, de incidentie van knie OA in theorie met 40% zou afnemen ⁽⁵³⁾.

Conclusie

Concluderend kan gesteld worden dat bewegen vanuit diverse oogpunten gunstige effecten op gewrichten heeft en dat slechts extreme belastingen, zoals in elitesport of fysiek zwaar werk, en door sport opgelopen gewrichtsletsel het risico op het ontstaan van artrose duidelijk verhogen.

Ook bij een reeds door artrose aangedaan gewricht is bewegen gunstig; zowel een gewrichtsspecifieke vorm van oefentherapie als een meer algemene vorm van oefentherapie leveren gunstige effecten op ten aanzien van pijn en functioneren. Tot nu toe is oefentherapie een van de meest effectieve symptomatische behandelingen bij artrose. Bij de aanwezigheid van artrose zou men mogelijk sporten met een duidelijk risico op gewrichtsletsel moeten vermijden en werksituaties moeten controleren op extreme krachten; meer onderzoek op dit gebied is aan te bevelen omdat hier momenteel weinig gegevens over zijn.

Op het gebied van preventief onderzoek ligt het veld nog helemaal open. Vooral voor het verminderen van overgewicht, het aanpassen van sportbeoefening na gewrichtsletsel en het verbeteren van spierkracht en coördinatie, zowel algemeen als in specifieke subgroepen zijn in theorie effecten te verwachten ten aanzien van het uitstellen of zelfs voorkomen van artrose.

Statements voor in een kader

- **Overgewicht en gewrichtstrauma's door sport leiden tot veel grotere risico's op artrose dan de sportbeoefening zelf**
- **Bij aanwezigheid van artrose is oefentherapie aan te bevelen**
- **Sporten is bij artrose goed mogelijk mits activiteiten met een verhoogd risico op gewrichtstrauma's worden vermeden**

Referenties

1. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192(1),230-7.
2. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2),137-62.
3. Lieveense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Bernsen RM, Verhaar JA, Koes BW. Influence of sporting activities on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2003;49(2),228-36.
4. Spector TD, Harris PA, Hart DJ, Cicuttini FM, Nandra D, Etherington J, Wolman RL, Doyle DV. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. *Arthritis Rheum.* 1996;39(6),988-95.
5. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battié MC, Impivaara O, Videman T, Sarna S. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis Rheum.* 1995;38(4),539-46.
6. Buckwalter JA, Martin JA. Sports and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(5),634-9.
7. Vignon E, Valat JP, Rossignol M, Avouac B, Rozenberg S, Thoumie P, Avouac J, Nordin M, Hilliquin P. Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS). *Joint Bone Spine.* 2006;73(4),442-55.
8. Lieveense A, Bierma-Zeinstra S, Verhagen A, Verhaar J, Koes B. Influence of work on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *J Rheumatol.* 2001;28(11),2520-8.
9. Schouten JS, de Bie RA, Swaen G. An update on the relationship between occupational factors and osteoarthritis of the hip and knee. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(2),89-92.
10. Maetzel A, Mäkelä M, Hawker G, Bombardier C. Osteoarthritis of the hip and knee and mechanical occupational exposure--a systematic overview of the evidence. *J Rheumatol.* 1997;24(8),1599-607.
11. McMillan G, Nichols L. Osteoarthritis and meniscus disorders of the knee as occupational diseases of miners. *Occup Environ Med.* 2005;62(8),567-75.
12. Cooper C, McAlindon T, Coggon D, Egger P, Dieppe P. Occupational activity and osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(2),90-3.
13. Englund M. The role of biomechanics in the initiation and progression of OA of the knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(1),39-46.
14. Wilder FV, Hall BJ, Barrett JP Jr, Lemrow NB. History of acute knee injury and osteoarthritis of the knee: a prospective epidemiological assessment. The Clearwater Osteoarthritis Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(8),611-6.
15. Yoshimura N, Nishioka S, Kinoshita H, Hori N, Nishioka T, Ryujin M, Mantani Y, Miyake M, Coggon D, Cooper C. Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese women: heavy weight, previous joint injuries, and occupational activities. *J Rheumatol.* 2004;31(1),157-62.
16. Sutton AJ, Muir KR, Mockett S, Fentem P. A case-control study to investigate the relation between low and moderate levels of physical activity and osteoarthritis of the knee using data collected as part of the Allied Dunbar National Fitness Survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(8),756-64.
17. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2007;35(10),1756-69.
18. Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10),3145-52.

19. Neuman P, Englund M, Kostogiannis I, Fridén T, Roos H, Dahlberg LE. Prevalence of tibiofemoral osteoarthritis 15 years after nonoperative treatment of anterior cruciate ligament injury: a prospective cohort study. *Am J Sports Med.* 2008;36(9),1717-25.
20. Englund M, Paradowski PT, Lohmander LS. Association of radiographic hand osteoarthritis with radiographic knee osteoarthritis after meniscectomy. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2),469-75.
21. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(9),981-1000.
22. Hernández-Molina G, Reichenbach S, Zhang B, Lavalley M, Felson DT. Effect of therapeutic exercise for hip osteoarthritis pain: results of a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9),1221-8.
23. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD007912.
24. Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, Shumaker S, Berry MJ, O'Toole M, Monu J, Craven T. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA.* 1997;277(1),25-31.
25. Pisters MF, Veenhof C, van Meeteren NL, Ostelo RW, de Bakker DH, Schellevis FG, Dekker J. Long-term effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2007;57(7),1245-53.
26. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(4),544-8.
27. Bennell K, Hinman R. Exercise as a treatment for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(5),634-40.
28. Veenhof C, Köke AJ, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JW, van Tulder MW, van den Ende CH. Effectiveness of behavioral graded activity in patients with osteoarthritis of the hip and/or knee: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2006;55(6),925-34.
29. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4),1379-406.
30. Brouwer GM, van Tol AW, Bergink AP, Belo JN, Bernsen RM, Reijman M, Pols HA, Bierma-Zeinstra SM. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4),1204-11.
31. Sharma L, Song J, Dunlop D, Felson D, Lewis CE, Segal N, Torner J, Cooke TD, Hietpas J, Lynch J, Nevitt M. Varus and valgus alignment and incident and progressive knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 [Epub ahead of print].
32. Shelburne KB, Torry MR, Pandy MG. Contributions of muscles, ligaments, and the ground-reaction force to tibiofemoral joint loading during normal gait. *J Orthop Res.* 2006;24(10),1983-90.
33. Mikesky AE, Meyer A, Thompson KL. Relationship between quadriceps strength and rate of loading during gait in women. *J Orthop Res* 2000;18,171-175.
34. Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orthop Surg Res.* 2007;2:12.
35. James MJ, Cleland LG, Gaffney RD, Proudman SM, Chatterton BE. Effect of exercise on 99mTc-DTPA clearance from knees with effusions. *J Rheumatol.* 1994;21(3),501-4.
36. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1),203.

37. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, Ettinger WH Jr, Pahor M, Williamson JD. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5),1501-10.
38. Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7),2026-32.
39. Toussierot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem.* 2007;14,1095–1100
40. McCarthy CJ, Mills PM, Pullen R, Richardson G, Hawkins N, Roberts CR, Silman AJ, Oldham JA. Supplementation of a home-based exercise programme with a class-based programme for people with osteoarthritis of the knees: a randomised controlled trial and health economic analysis. *Health Technol Assess.* 2004;8(46),1-61.
41. Damush TM, Perkins SM, Mikesky AE, Roberts M, O'Dea J. Motivational factors influencing older adults diagnosed with knee osteoarthritis to join and maintain an exercise program. *J Aging Phys Act.* 2005;13(1),45-60.
42. Campbell R, Evans M, Tucker M, Quilty B, Dieppe P, Donovan JL. Why don't patients do their exercises? Understanding non-compliance with physiotherapy in patients with osteoarthritis of the knee. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55(2),132-8.
43. Rejeski WJ, Brawley LR, Ettinger W, Morgan T, Thompson C. Compliance to exercise therapy in older participants with knee osteoarthritis: implications for treating disability. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(8),977-85.
44. Vanwanseele B, Eckstein F, Knecht H, Spaepen A, Stüssi E. Longitudinal analysis of cartilage atrophy in the knees of patients with spinal cord injury. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12),3377-81.
45. Koo S and Andriacchi TP. A comparison of the influence of global functional loads vs. local contact anatomy on articular cartilage thickness at the knee. *J Biomech* 2007;40(13),2961-6
46. Otterness IG, Eskra JD, Bliven ML, Shay AK, Pelletier JP, Milici AJ. Exercise protects against articular cartilage degeneration in the hamster. *Arthritis Rheum.* 1998;41(11),2068-76.
47. Hootman JM, FitzGerald SJ, Macera CA, Blair SN. Lower extremity muscle strength and risk of self-reported hip or knee osteoarthritis. *JPAH,* 2004;1(4),321-30.
48. Segal NA, Torner JC, Felson DT, Niu J, Sharma L, Lewis CE, Nevitt M. Knee extensor strength does not protect against incident knee symptoms at 30 months in the Multicenter knee Osteoarthritis (MOST) cohort. *PM R.* 2009;1(5),459-65.
49. Reijman M, Pols HAP, Bergink AP, Hazes JMW, Belo JN, Lievense AM, Bierma-Zeinstra SMA. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66,158–162 .
50. Andriacchi TP and Mündermann A. The role of ambulatory mechanics in the initiation and progression of knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(5),514-8
51. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, Middelorp S, Huizinga TW, Kloppenburg M. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4),761-5.
52. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, Pottier P. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11),3118-29.
53. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, Levy D. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1997 Apr;40(4):728-33.